Geriat. Med. 17 : 201～204, 1979



# 向精神薬の薬効薬理と aging

渋谷 健*

## はじめに

近年，老齢人口の増加とともに，老年者を対象とした薬物療法の確立が，重要な課題の一つになっている．老年者にみられる症状・疾患においては，大なり小なり生理的老化を含んだ病的老化という，老年期特有の心理的背景が存在することから，青壮年期に比較して，心身症・神経症などの神経障害の罹病率は極めて高い[1]ものがある．従って，老年者の精神障害において，向精神薬を適用する場合，aging（加齢）に伴った老人性変化，すなわち老年者における精神・身体面の特徴的変化を十分に理解，把握した上で行なわなければならない．

本稿においては，老年者の精神障害に使用される代表的な向精神薬について，最近の薬理学的知見に触れながら，併せて留意すべきいくつかの問題点を述べることとする．

## 加齢による神経系の退行変化

老年者においては，一般に加齢に伴って，身体の諸種生理機能の低下が認められる．神経系において特に中枢神経系は，生体の生命維持機構を統合調節するための，最も高度でかつ重要な機能を担っている．従って，老齢期にみられる神経系における機能低下は，直接的あるいは間接的に，他のすべての諸種生理機能の低下に影響をおよぼすであろうことは，容易に推察される．

神経系の加齢にもとずく退行変化として，神経伝導速度が低下すること[2]，味覚[3]や視力および聴力[4]などの知覚系における機能低下などが認められている（図1）．さらに，Strehler[5]は，神経系以外の他の諸臓器の機能について，呼吸器系，心臓および腎臓の諸機能が，加齢とともに直線的に低下すると報告している．

加齢によってみられる諸臓器全搬における機能低下は，薬物の薬理作用および毒性作用発現に対して影響をおよぼすであろうことが考えられる．Streicher[6]は，ラットおいて，催眠鎮静薬 hexobarbital の睡眠延長作用の持続時間が加齢に伴って変化することを認めている（図2）．その背景の一因としては，薬物に対する感受性の変化，および代謝排泄の遅延など，加齢による諸種生理機能の低下，ひいては生命維持機能の中心をなす神経系の退行変化が関与するであろうことが考えられる．従って，向精神薬をはじめとする中枢神経系に主として作用する薬物においては，他の薬物以上に，年齢差に留意する必要がある．

## 向精神薬の作用機序に関する一考察

行動薬理学 behavioral pharmacology を含め，神経精神薬理学 neuro-psychopharmacology の進歩は著しいものがある．しかし，向精神薬の作用機序については，精神機能あるいは精神病の発現機序はいまだ不明な点が多く，部分的に解明されつつあるのが現状である．

* T. Shibuya：東京医科大学薬理学教授

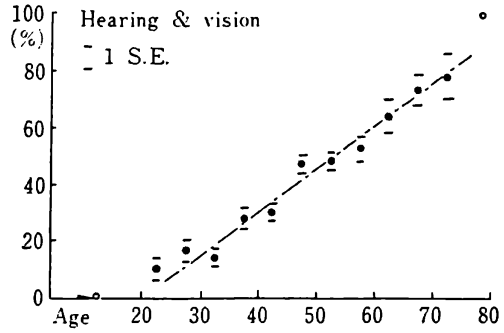


図1　ヒトにおける聴力および視力障害の発現率と年齢変化推移（Webster[4], 1974）

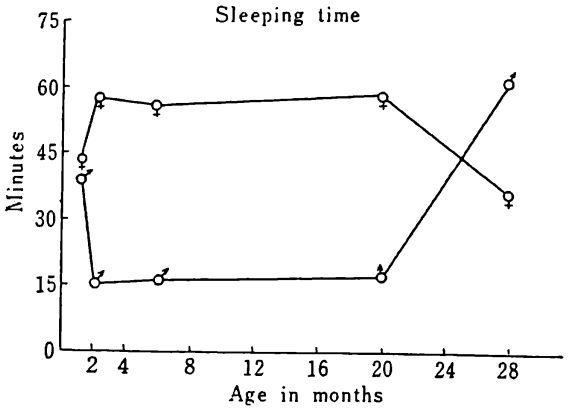


図2　ラットにおける加齢に伴う hexobarbital 睡眠時間の変化推移（Streicher[6], 1955）

最近，多くの中枢神経系薬物の作用は，脳内に存在する数多くのアミン，特に noradrenaline(NA)，dopamine（DA）の2種の catecholamine（CA）および serotonine（5-HT）の neurone を介して生じることが推論されている．

神経組織内の monoamine（MA）の検出法には，組織をホモジネートして化学的に測定する方法が従来より行なわれてきているが，本方法では細胞レベルあるいはシナプスレベルでの検索が不可能であり，著者の教室においては化学的測定法の他に，組織化学的にMAを検索する方法を試みている．すなわちラットを用いて，向精神薬によってひき起こされる行動変化[7,8]と脳内MA変動の関連性[9,10]を検討することによって，向精神薬の作用機序を解明すべくアプローチを行なっており，以下にその成績の一端を紹介するものとしたい．なお，詳細については，著者らの総説[11]を参考とされたい．

強力精神安定薬において，phenotiazine 系薬物の chlorpromazine,perphenazine の中枢作用は，CA neurone については正中隆起および青斑核を，5-HT neurone については中脳の縫線核領域のそれぞれのMA螢光の変化について観察すると，脳内 MA turnover の促進が考えられる．また，rauwolfia alkaloids の reserpine の作用機構は，脳内 MA の貯臓部位を直接侵襲してアミンの遊離を促進させ，貯臓顆粒への取り込みを減退させるためと考えられる．しかし，私見としては，生体内の CA が rauwolfia alkaloids で合成阻害を受ける可能性についても，今後さらに追求する必要があるものと考えている．緩和精神安定薬の benzodiazepine 系薬物について，chlordiazepoxide および diazepam を用いて行なった実験では，単独投与では CA 螢光に特に変化はみられないが，CA 代謝を阻害する薬物の存在下においては，DA，NA 量の減少および正中隆起，青斑核において，ともに CA 螢光の消失の抑制がみられる．このことから，benzodiazepine 系薬物の中枢作用は，脳内 MA 代謝が関与しているものと思われる．抗うつ薬，特に三環系抗うつ薬の imipramine および amitriptyline においては，1回投与と連続投与では MA に対する影響は差異がみられ，1回投与では正中隆起および青斑核の CA 螢光の強さは対照との間に特に変化はみられず，連続投与によって，CA 螢光に減弱が認められる．

以上述べたごとく，組織レベル，細胞レベルにおける MA neurone の分布状態と，薬理学的手法による変動の動態は，螢光組織化学によって検索することが可能である．中村ら[12]は中枢神経の老化を生化学的見地から総括し，脳の構成成分としての化学伝達物質，すなわち脳内 MA 量が加齢に伴って変動する旨，文献的に考察を加えている．従って，中枢神経系の老化の生化学的病因を追求する上で，また向精神薬の作用機序を解明する上で，精神薬理学における MA に関する研究は，今後重要な示唆を

表1　向精神薬の分類

1) 強力精神安定薬 major tranquilizer, 神経抑制薬 neuroleptics
  a) phenothiazine 誘導体 (chlorpromazine, acetylpromazine, levomepromazine, metoxypromazine, prochlorperazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperzine, promethazine)
  b) rauwolfia alkaloids (reserpine)
  c) benzoquinolizine (tetrabenazine)
  d) butyrophenone 誘導体 (haloperidol)
  e) lithium
2) 緩和精神安定薬 minor tranquilizer
  a) propandiol dicarbamate (meprobamate)
  b) benzodiazepine 誘導体 (chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, oxazepam)
  c) その他の抗不安薬 (azacyclonol, benactyzine, ectylurea)
3) 抗うつ薬 antidepressant drugs
  a) 精神興奮薬 psychostimulant (amphetamine, piperadrol, methylphenidate)
  b) 感情調整薬 thymoleptics
    i) dibenzazepine (imipramine)
    ii) dibenzocycloheptadine (amitriptyline)
  c) thymerethics
  d) MAO inhibitor

与えることが期待される.

### 老年者に使用される向精精薬

中枢神経系に作用する薬物の効果は，特に年齢差が大きく，高齢になるに従って，抑制的に作用する薬物の影響は，より強く発現する傾向がみられる．また，青壮年者に比較して，老年者では一般に薬物による副作用の発現が多い．特に向精神薬の場合，意識障害，錐体外路症状，運動失調，弛緩，体温下降，血圧下降，血液障害，色素沈着，黄疸，ジスキネジア，便秘，尿閉など，多彩な副作用が重篤に発現しやすいので，注意すべきである．従って，常に投薬量が問題となるが，投与量の決定においては，薬物の吸収，血中濃度，臓器内濃度，代謝，排泄などの諸種要因について，十分な知識をあらかじめ持たなければならない．

表1に，向精神薬の種類を分類して示した．老年者に用いられる向精神薬は，一般に青壮年者のそれと大差ないと考えられる．以下簡単に代表的な薬物について，その特徴を述べることとする．

#### 1) 強力精神安定薬 majar tranquilizer（神経遮断薬 neuroleptics）

その使用頻度は，緩和精神安定薬および抗うつ薬に比較して，一般に少ないといえる．しかし，頑固な不眠，興奮，妄想および幻覚などの諸精神症状に代表される，著明な精神疾患に対して用いられることが考えられる．Phenothiazine 系薬物の chlorpromazine および levomepromazine，butyrophenone 系薬物では haloperidol が，特に使用される薬物である．いずれの薬物においても，neuroleptics に特有な錐体外路症状をはじめ，傾眠，起立不能などの副作用の発現が考えられることは，老年者に対する適用の上で，治療上の大きな問題点の一つといえよう．Phenothiazine 系薬物の副作用については，Grad[13]および Fowler[14]の最近の報告があるので参考にされたい．

#### 2) 緩和精神安定薬 minor tranquilizer（抗不安薬 antianxiety drugs）

老年者の心身症・神経症，および他の精神症状を伴った疾患において，最も使用頻度が高い薬物群といえる．情動障害としての不安，緊張，焦躁，抑うつ症状をはじめ，自律神経症状および神経症の諸症状に適応される．以前には，meprobamate が用いられたが，今日では chlordiazepoxide, oxazepam, oxazolam など

の benzodiazepine 系薬物が優先して使用される．また，benzodiazepine 系薬物群の中でも，nitrazepam および flurazepam は，バルビツール酸などの催眠鎮静薬に代って適用される機会が多く見受けられる．老年者では，バルビツール酸の排泄機能の低下による蓄積作用，中毒作用の発現が特に憂慮されることなどから，これら薬物の適用がより好ましいと考えられている．しかし，副作用としての筋弛緩作用，眠気などの症状が容易にかつ高頻度にみられること，また精神依存性が認められるなど，留意すべき点は多い．

**3) 抗うつ薬 antidepressants**

近年，特にうつ病患者の増加は著しいものがあるが，老年期においても例外ではない．しかし，老年者にみられるうつ病は非定型的なものが多く，病的期間が長く，しばしば再燃がみられ，完全寛解は少ないとされる．使用される抗うつ薬としては，三環系抗うつ薬の imipramine, amitriptyline などが一般的である．また，特に不安，焦躁などの症状が激しいとき，および妄想の著しいときなどには，緩和精神安定薬，強力精神安定薬などとの併用が行なわれる．他に比較的多く用いられる三環系抗うつ薬に，trimipramine, nortriptyline などがある．副作用としては，その抗コリン作用には十分注意する必要があり，その他，心臓障害，血圧調節能の低下，起立性低血圧[13]，不整脈[14]，口渇，排尿障害などが発現しやすい．また，幻覚，不安，興奮などの精神症状の発揚にも注意しなければならない．

## むすび

以上述べたように，加齢に伴って神経系の機能低下がみられ，生命維持機構の統合調節の減退へと導くことが考えられる．従って，中枢においては，老年者の場合，薬物に対する感受性の変化および代謝排泄の遅延などを考慮して行なわなければならない．特に，安全性に対する配慮という点から，向精神薬の一般薬理作用および中毒作用の発現には，常にその対策について考慮しておくことが必須である．この点，動物からヒトへのアプローチとともに，ヒトから動物へのフィードバックによる緊密な研究体勢の確立が要望される．

老年者の精神障害においては，器質的要因の他に，心理的要因，環境的要因などの外因性の要因が大きく関与している場合が多く，また，神経症・心身症のいわゆる精神科由来の治療に加えて，一般科でも，異常な精神症状を訴える場合が少なくなく，向精神薬の適用範囲は広きにわたるものがある．それ故，その気軽な使用には注意を喚起しておきたい．

## 文　献


1) Mayer-Gross, Slater and Roth: Clinical psychiatry. Bailliere, Tindall & Cassell. London, 1969
2) Shock, B. L.: Some physiological and biochemical aspects of aging in symposium on problems of gerontology. New York. Nutrition Symposium Series No. 9. p. 1, 1954
3) Goldmann, R.: Decline in organ function with aging in "Clinical Geriatrics" ed. by I. Rossman Lippincott. Co. Philadelphia, p. 19, 1971
4) webster, I. W.: J. Am. Geriatr. Soc. 22: 13, 1974
5) Strehler, B. L.: Time, cell and aging. Acad. Press, New York & London, 1962
6) Streicher, E. and Garbus, J.: J. Gerontol. 10: 144, 1955
7) Shibuya, T. and Endo, T.: Japan J. Pharmacol. 22: 145, 1972
8) Shibuya, T. and Endo, T.: Fifth Int. Congress on Pharmacol. 1263: 211, 1972
9) Shibuya, T. et al.: Japan J. Pharmacol. 25: 54, 1975
10) Shibuya, T. et al.: Sixth Int. Congress of Pharmacol. Helsinki, Finland, 1975
11) 渋谷　健，佐藤勝彦：東京医大誌 35(1): 3, 1977
12) 中村重信，亀山正邦：Geriat. Med. 16(3): 20, 1978
13) Grad, B., et al.: J. Am. Geriatr. Soc. 22: 489, 1974
14) Fowler, N. O. et al.: Am. J. Gardiol. 37: 223, 1976